

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-52-56

Цитирование: Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Брагина О. Д. и др. Инновационные радиофармпрепараты для онкологии: разработки Томского национального исследовательского медицинского центра // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 52–56.

Инновационные радиофармпрепараты для онкологии: разработки Томского национального исследовательского медицинского центра

В. И. Чернов^{1,2}, А. А. Медведева¹, И. Г. Синилкин¹, Р. В. Зельчан¹, О. Д. Брагина¹, В. С. Скуридин²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), г. Томск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ), г. Томск, Россия

Для корреспонденции: Зельчан Р. В., e-mail: r.zelchan@yandex.ru

Резюме: В представленном материале обобщен опыт научного коллектива Томского НИМЦ по разработке оригинальных радиофармпрепаратов (РФП) для онкологии. Рассмотрены основные тенденции и перспективы развития ядерной медицины, проблемы и возможные пути их решения. Описаны основные научные направления в разработке радиофармпрепаратов. Представлены результаты собственной деятельности по разработке туморотропных препаратов и РФП для визуализации сторожевых лимфатических узлов. Продемонстрирована функциональная пригодность разрабатываемых препаратов, перспективы их внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: Злокачественные новообразования, радиофармпрепараты, таллий-199, сторожевые лимфатические узлы, тераностика

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают одно из лидирующих мест в статистике смертности и стойкой утраты трудоспособности населения России (в настоящее время на учете в онкологических учреждениях стоит около 2% населения страны). К сожалению, уровень диагностики указанных заболеваний и вопросы их эффективного лечения остаются «слабым местом» отечественного здравоохранения. Опыт мировой практики свидетельствует, что использование методов ядерной медицины с применением короткоживущих и ультракороткоживущих радионуклидов позволяет изменить тактику лечения на более эффективную у 40% больных ЗНО. Радионуклидная терапия, связанная с внутривенным или пероральным введением терапевтических радиофармпрепаратов (РФП) в организм пациента, хорошо зарекомендовала себя при лечении патологии щитовидной железы, лимфом, опухолей печени, простаты и др.

Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины в диагностике и лечении злокачественных новообразований обусловили ее устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической онкологии в развитых странах [1, 2, 3]. Мировое производство и потребление радиофармацевтических препаратов (РФП) растет ежегодно на 10%. Мировой рынок радионуклидов в 2016 году составил 9,6 млрд. \$, при этом

80% из них составили радиофармпрепараты. Успешное применение методов ядерной медицины в практике НИИ онкологии Томского НИМЦ доказало их эффективность и целесообразность использования в онкологической практике. Например, проведенные исследования продемонстрировали положительный вклад применения онкотропных РФП в оценке результатов лечения больных раком гортани и гортаноглотки [4, 5]. Кроме того, была показана высокая эффективность комбинации радионуклидных методов и традиционных рентгенологических методик в диагностике опухолей головы и шеи [6]. Также большое количество работ, выполненных в нашем учреждении, доказало необходимость использования маммо-сцинтиграфии как в первичной диагностике, так и на этапах комбинированного лечения у больных раком молочной железы [3, 7]. Из вышесказанного следует, что разработка оригинальных РФП для онкологической практики является актуальным направлением развития ядерной медицины.

Широкому внедрению методов ядерной медицины в практику отечественного здравоохранения препятствует недостаточный объем и скудная номенклатура диагностических и особенно терапевтических РФП, выпускаемых в России. Во многом это связано с тем, что создание РФП требует комплексного подхода – коллабораций с участии-

ем нескольких научных и производственных организаций, имеющих оборудование, кадровый состав и опыт работы в области ядерной физики, радиохимии, органической химии, биотехнологии, токсикологии, фармации, экспериментальной и клинической ядерной медицины. НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томский политехнический университет является примером такого успешного взаимодействия, благодаря которому сложилась стройная цепочка, позволяющая проходить стадии от идеи до организации производства и клинического применения РФП [8]. За это время было организовано безотходное производство ряда РФП в циклотроне Р-7М ТПУ. В том числе разработан уникальный для мировой ядерной медицины препарат на основе таллия-199. Указанный РФП выгодно отличается от широко используемого за рубежом аналога таллия-201 более коротким периодом полураспада (7,4 и 72 часа соответственно), а следовательно, более низкой экспозиционной дозой на обследуемого [9]. Таллий-199 много лет успешно используется для диагностики коронарной недостаточности [10, 11] и оценки результатов лечения ишемической болезни сердца [12]. В последние годы доказана высокая эффективность его применения для диагностики рака молочной железы [13] и злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки [14].

Большое практическое значение для ядерной медицины имеет организация производства сорбционных и экстракционных генераторов технеция-99m на исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т. Безотходное производство указанных генераторов приобрело особенную актуальность в настоящее время, когда мировая ядерная медицина стала испытывать дефицит в препаратах ^{99m}Tc . Это обусловлено изношенностью реакторной базы, производящей материнский ^{99}Mo по урановой технологии, где образуется огромное количество радиоактивных отходов. Дефицит ^{99m}Tc может привести к острейшему кризису в ядерной медицине в связи с планируемым закрытием в 2016 г. реактора Chalk River (Канада), на котором в настоящее время производится более 40% мирового объема ^{99}Mo [16].

Одним из вариантов выхода из молибденового кризиса является создание полностью автоматизированного модуля ^{99m}Tc , работающего по безотходной технологии. Модули ^{99m}Tc предназначены для эксплуатации в условиях медицинских лабораторий, не требуют дополнительной биологической защиты, количество примесей снизится в 10 раз по сравнению с сорбционными генераторами, а следовательно, повысится качество радиоактивной метки. Кроме того, расчетная себестоимость изотопов, полученных из автоматизированного модуля, будет в 2–3 раза ниже по сравнению с генераторным нуклидом. Разработка указанного модуля ведется в Томском политехническом университете совместно с Томским НИИ онкологии.

В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – первых узлов, стоящих на пути метастази-

рования злокачественных новообразований [17]. Поэтому в настоящее время идет непрерывный поиск более специфичных РФП для молекулярной визуализации СЛУ. В нашем учреждении для этих целей был разработан, а также проведены его доклинические исследования, оригинальный РФП на основе гамма оксида алюминия ^{99m}Tc -Алотех» [18]. Используемые для выявления СЛУ за рубежом нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозоли. Большая часть из них представляет собой неорганические комплексы ^{99m}Tc с сульфидами рения и сурьмы, и их производство представляет собой достаточно сложный технологический процесс. Вместе с тем, предварительные исследования показали, что устойчивые коллоидные соединения могут быть получены более простым способом – путем проведения адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на гамма-оксиде алюминия. При этом величина адсорбции радионуклида на поверхности оксида превышает 93%. Основными предпосылками для использования гамма-оксида в качестве «носителя» метки ^{99m}Tc явились его более низкая токсичность, чем у сульфидов, в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. Проведенные доклинические испытания « ^{99m}Tc -Алотех» продемонстрировали его эффективность, безопасность и оптимальность фармакокинетических параметров для интраоперационного выявления СЛУ. Исследование фармакокинетики препарата « ^{99m}Tc -Алотех» показало, что через 24 часа после введения в лимфатическом узле аккумулируется около 12% от введенной дозы РФП, что позволяет достоверно производить детекцию СЛУ [19]. В настоящее время в Томском НИИ онкологии начаты исследования по использованию « ^{99m}Tc -Алотех» в клинической практике [20].

Учитывая широкую доступность скинтиграфического оборудования в нашей стране (более 200 радиодиагностических подразделений, оснащенных гамма-камерами), весьма перспективным для практической онкологии является разработка туморотропных РФП на основе ^{99m}Tc . Одним из таких РФП является « ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза» для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний, разработка которого сегодня проводится в Томском НИИ онкологии совместно с Томским политехническим университетом. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных технецием-99m, является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностической процедуры. Радиофармпрепарат представляет собой комплекс производного глюкозы в виде 1-тио-D-глюкоза и ^{99m}Tc , в котором 1-тио-D-глюкоза выполняет функцию транспорта радиоизотопной метки (^{99m}Tc). Радиофармпрепарат в виде раствора для инфузий вводится внутривенно и распределяется в кровяном русле, накапливаясь в опухолевых клетках и в тканях с гиперинтенсивным метаболизмом.

На сегодняшний день разработан лабораторный регламент получения РФП, проведен комплекс исследований по разработке методик анализа качества РФП и их валидации, осуществлен синтез и анализ образцов РФП в соответствии с разработанной методикой. Проведен скрининг качества образцов радиофармпрепарата по характеру его распределения в организме лабораторных животных. Исследованные партии « ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза» характеризуются высокой онкотропностью, что позволяет отчетливо визуализировать злокачественную опухоль с высоким индексом накопления РФП у экспериментальных животных [21].

Линейку туморотропных РФП, разрабатываемых в нашем институте, продолжает технециевый препарат на основе противоопухолевого антибиотика доксорубинина – «Доксорубинин, ^{99m}Tc ». Доксорубинин многие десятилетия является одним из самых популярных химиотерапевтических препаратов при лечении злокачественных новообразований. Создание нового технециевого РФП на основе противоопухолевого антибиотика позволит не только улучшить качество диагностики злокачественных новообразований, но и прогнозировать эффективность использования доксорубинина у каждого конкретного пациента. Радиофармпрепарат представляет собой раствор для внутривенного введения, содержащий доксорубинин, меченый радиоактивным изотопом технецием-99м. В настоящее время разработаны методики синтеза РФП, проведена валидация методик контроля качества РФП и выполнена серия экспериментов по оценке функциональной пригодности нового РФП на лабораторных животных. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных туморотропных свойствах нового РФП.

Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с тераностикой (терапия+диагностика) – использованием РФП, полученных на основе того или иного целевого соединения, меченного разными изотопами, предназначенными для диагностики или терапии. В ядерной медицине такие тандемы используются для индивидуализации и планирования радионуклидной терапии с помощью радиодиагностических исследований. Перспективным направлением развития научных исследований является создание меченных радионуклидами антител к опухоль-ассоциированным антигенам. Их клиническое применение может повысить эффективность диагностики и лечения распространенных злокачественных новообразований [22, 23].

Наибольший интерес в качестве мишени вызывает поверхностный рецептор Her-2/neu, который относится к семейству трансмембранных тирозинкиназных рецепторов (EGFR) и в норме экспрессируется на поверхности всех эпителиальных клеток организма. При злокачественной трансформации происходит амплификация гена Her-2, приводящая к гиперэкспрессии кодируемого им рецептора и неконтролируемой передаче сигнала, что при-

водит к нарушению процессов клеточного деления, апоптоза и пролиферации. Гиперэкспрессия Her-2/neu выявляется на поверхности опухолевых клеток при раке легкого, яичников, желудка, простаты и пр. Особое место среди злокачественных новообразований занимает рак молочной железы, амплификация гена при котором отмечается у 15–20% больных и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, неблагоприятным прогнозом в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Все это позволяет успешно использовать Her-2/neu в качестве мишени не только для диагностики, но так же и для проведения таргетной (направленной) терапии у пациентов с гиперэкспрессией данного параметра. В последние годы активно разрабатываются РФП на основе антител для выявления специфических опухолевых мишеней с гиперэкспрессией Her-2/neu. Однако все эти исследования находятся на стадии доклинических испытаний, и на сегодняшний день отсутствуют коммерчески доступные радиофармпрепараты для этих целей.

Новый класс нацеливающих молекул неиммуноглобулиновой природы DARPIn (Design Ankyrin Repeat Protein) активно используется для соединения с радиоактивными изотопами. Главными преимуществами таких белковых структур являются небольшой размер (14–20 кДа), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах [24]. Важным в радиохимическом синтезе является выбор хелатирующего агента для связывания ^{99m}Tc , а так же разработка методики химической модификации рекомбинантных адресных молекул с сохранением их способности связываться со специфическими рецепторами опухолевых клеток. Для получения радиофармпрепарата со стабильной химической структурой возможно использование эффективного хелатирующего агента сукцинимид-1-ил 6- (бис (пиридин-2-илметил) амино) гексаноат (DPAH-NHS ester). В настоящее время в НИИ онкологии Томского НИМЦ ведутся доклинические исследования РФП « ^{99m}Tc -DPAH-DARPIn₉_29».

В настоящее время меченные аналоги соматостатина широко используются как для радионуклидной диагностики НЭО, так и для терапии указанных новообразований. Методы ядерной медицины обладают высокими показателями чувствительности и специфичности, особенно при выполнении ПЭТ исследований. Многоцентровые исследования в отношении радионуклидной терапии НЭО продемонстрировали высокие показатели ее эффективности и доказали безопасность ее применения. В то же время в РФ зарегистрирован лишь один препарат для визуализации НЭО – ^{111}In -октреотид, что обуславливает необходимость выполнения исследований по разработке новых отечественных диагностических и терапевтических РФП [24]. На сегодня учеными Томского политехнического университета и Томского НИМЦ ведутся научные

исследования по разработке РФП « ^{99m}Tc -ДРАН-октреотид» на основе модифицированного хелатирующим агентом октреотида.

Таким образом, научные коллективы НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского политехнического универси-

тета накапливают и успешно используют опыт разработки инновационных РФП, которые востребованы в онкологической практике и отвечают современным условиям рынка.

Литература • References

1. Национальное руководство по радионуклидной диагностике/под ред. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Томск: STT. 2010. Том 2
2. Завадовская В. Д., Куражов А. П., Килина О. Ю., Чойнзонов Е. Л., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Богоутдинова А. В., Анисеня И. И., Родионова О. В. Сцинтиграфия с ^{199}Tl -хлоридом в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т. 54, № 3. С. 68–76.
3. Тицкая А. А., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Синилкин И. Г. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в планарном и томографическом режимах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. Т. 53, № 5. С. 51–60.
4. Чернов В. И., Зельчан Р. В., Тицкая А. А., Синилкин И. Г., Чижевская С. Ю., Суркова П. В., Чойнзонов Е. Л. Применение гамма-сцинтиграфии с ^{99m}Tc -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56, № 2. С. 38–43.
5. Чойнзонов Е. Л., Чижевская С. Ю., Мусабаева Л. И., Фролова И. Г., Авдеев С. В., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Суркова П. В., Кушнер А. В. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1. С. 5–9.
6. Суркова П. В., Фролова И. Г., Чойнзонов Е. Л., Черемисина О. В., Величко С. А., Чижевская С. Ю., Зельчан Р. В. Возможности спиральной компьютерной томографии в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 39–44.
7. Тицкая А. А., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В. Маммосцинтиграфия с ^{99m}Tc -МИБИ в диагностике рака молочной железы // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25, № 4–1. С. 92–95.
8. Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Брагина О. Д., Скуридин В. С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2015. № Приложение 2. С. 45–47.
9. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривоногов Н. Г., Глухов Г. Г., Маслова Л. В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с ^{199}Tl -хлоридом в эксперименте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1988. Т. 33, № 3. С. 13–16.
10. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривоногов Н. Г., Ефимова И. Ю., Веснина Ж. В., Завадовский К. В., Минин С. М., Сазонова С. И., Скуридин В. С., Панькова А. Н., Саушкин В. В., Ильюшенко Ю. Н., Ефимова Н. Ю. // Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010. Т. 25, № 4–1. С. 8–13.
11. Карпов Р. С., Павлюкова Е. Н., Врублевский А. В., Чернов В. И., Усов В. Ю. Современные методы диагностики коронарного атеросклероза // Сибирский научный медицинский журнал. 2006. Т. 26, № 2. С. 105–117.
12. Чернов В. И., Гарганеева А. А., Веснина Ж. В., Лишманов Ю. Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2001. Т. 41, № 8. С. 14–16.
13. Тицкая А. А., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Синилкин И. Г. Маммосцинтиграфия с ^{199}Tl в диагностике рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 6. С. 5–10.
14. Зельчан Р. В., Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Брагина О. Д., Чижевская С. Ю., Чойнзонов Е. Л. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ и ^{199}Tl -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки // Евразийский онкологический журнал. 2016. № 1 (8). С. 9–16.
15. Скуридин В. С., Чибисов Е. В., Ларионова Л. А. Экстракционные генераторы технеция-99м с многократным циклом экстракции // Известия высших учебных заведений. Физика. 2009. Т. 52, № 11–2. С. 373.
16. Van Noorden R. Radioisotopes: The medical testing crisis // Nature. 2013 Dec 12; 504 (7479): 202–4.
17. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Синилкин И. Г., Чернов В. И., Ляпунов А. Ю. // Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки Злокачественные опухоли. 2015. № 2 (13). С. 64–70.

18. Chernov V., Titskaya A., Sinilkin I., Zelchan R., Varlamova N. Possibility to use the radiopharmaceutical based on the gamma-aluminum oxide labeled with ^{99m}Tc to identify sentinel lymph nodes in the experiment // *Advanced Materials Research*. 2015. T. 1084. C. 443–446.
19. Chernov V. I., Sinilkin I. G., Zelchan R. V., Medvedeva A. A., Lyapunov A. Yu., Bragina O. D., Varlamova N. V., Skuridin V. S. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection // *AIP Conference Proceedings* 2016. C. 020012-020012-5.
20. Синилкин И. Г., Чернов В. И., Коломиец Л. А., Слонимская Е. М., Медведева А. А., Зельчан Р. В., Чернышова А. Л., Дорошенко А. В., Ляпунов А. Ю. Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях Медицинская визуализация. 2016. №2. С. 57–62.
21. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V. B Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose // *AIP Conference Proceedings* 2016. C. 020072-1-020072-4.
22. Чернов В. И., Брагина О. Д., Синилкин И. Г., Медведева А. А., Зельчан Р. В. Радионуклидная тераностика злокачественных образований // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016. Т. 97. №5. С. 306–313.
23. Чернов В. И., Брагина О. Д., Синилкин И. Г., Медведева А. А., Зельчан Р. В. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы // *Вопросы онкологии*. 2016. Т. 62. №1. С. 24–30.
24. Шилова О. Н., Прошкина Г. М., Лебедево Е. Н., Деев С. М. Интернализация и рециркуляция рецептора HER2 при взаимодействии адресного фототоксичного белка DARPIN-MINISOG с клетками аденокарциномы молочной железы человека // *Acta Naturae*. 2015. Т. 7. №3 (26). С. 141–148.
25. Чернов В. И., Брагина О. Д., Зельчан Р. В., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Ларькина М. С., Стасюк Е. С., Нестеров Е. А., Скуридин В. С. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017. Т. 62. №3. С. 42–49.